# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluconazol !@ctavis 50 mg Hartkapseln
Fluconazol !@ctavis 100 mg Hartkapseln
Fluconazol !@ctavis 150 mg Hartkapseln
Fluconazol !@ctavis 200 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fluconazol !@ctavis 50 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 50 mg Fluconazol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 47 mg Lactose-Monohydrat.

Fluconazol !@ctavis 100 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 100 mg Fluconazol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 94 mg Lactose-Monohydrat.

Fluconazol !@ctavis 150 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 150 mg Fluconazol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 141 mg Lactose-Monohydrat.

Fluconazol !@ctavis 200 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 200 mg Fluconazol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 188 mg Lactose-Monohydrat und 0,090 mg Azorubin (E122).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Fluconazol !@ctavis 50 mg Hartkapseln
Unmarkierte Gelatinekapseln, ca. 14 mm mit hellblauem opaquem Oberteil und weißem opaquem Unterteil

Fluconazol !@ctavis 100 mg Hartkapseln
Unmarkierte Gelatinekapseln, ca. 18 mm mit blauem opaquem Oberteil und weißem opaquem Unterteil

Fluconazol !@ctavis 150 mg Hartkapseln
Unmarkierte Gelatinekapseln, ca. 19 mm mit hellblauem opaquem Oberteil und hellblauem opaquem Unterteil

Fluconazol !@ctavis 200 mg Hartkapseln
Unmarkierte Gelatinekapseln, ca. 22 mm mit dunkelviolettem opaquem Oberteil und weißem opaquem Unterteil

## 4. KLINISCHE ANGABEN

## 4.1 Anwendungsgebiete

Anwendung von Fluconazol bei Erwachsenen zur Behandlung von:

- Kryptokokkenmeningitis (siehe Abschnitt 4.4)
- Kokzidioidomykose (siehe Abschnitt 4.4)
- invasiven Candidosen
- Schleimhaut-Candidosen, einschließlich oropharyngeale und ösophageale Candidosen, Candidurien und chronisch-mukokutane Candidosen
- chronisch-atrophischen oralen Candidosen (Mundhöhlenerkrankungen bei Zahnprothesenträgern), wenn zahnhygienische oder lokale Maßnahmen nicht ausreichen
- akuten oder rezidivierenden Vaginal-Candidosen, wenn eine lokale Therapie nicht geeignet ist
- Candida-Balanitis, wenn eine lokale Therapie nicht geeignet ist
- Dermatomykosen, einschließlich *Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea versicolor* und *Candida*-Infektionen der Haut, bei denen eine systemische Behandlung angezeigt ist
- *Tinea* unguium (Onychomykose), wenn andere Wirkstoffe nicht geeignet erscheinen.

Anwendung von Fluconazol bei Erwachsenen zur Prophylaxe von

- rezidivierender Kryptokokkenmeningitis, bei Patienten mit hohem Rezidivpotenzial
- rezidivierenden oropharyngealen und ösophagealen Candidosen bei HIV-infizierten Patienten mit hohem Rückfallrisiko
- Verringerung der Inzidenz rezidivierender Vaginal-Candidosen (4 oder mehr Episoden pro Jahr)
- Candida-Infektionen bei Patienten mit anhaltender Neutropenie (wie z. B. Patienten unter Chemotherapie bei bösartigen Bluterkrankungen oder Patienten mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation (siehe Abschnitt 5.1).

Anwendung von Fluconazol bei termingerechten Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren:
Fluconazol wird zur Behandlung von Schleimhaut-Candidosen (oropharyngeal und ösophageal), invasiven Candidosen, Kryptokokkenmeningitis sowie zur Prophylaxe von Candida-Infektionen bei abwehrgeschwächten Patienten angewendet. Zur Prävention rezidivierender Kryptokokkenmeningitis kann Fluconazol als Erhaltungstherapie bei Kindern mit hohem Rückfallrisiko (siehe Abschnitt 4.4) eingesetzt werden.

Die Therapie kann begonnen werden, bevor Ergebnisse von Kulturen und andere Laborwerte vorliegen. Sobald diese Ergebnisse verfügbar sind, ist die antiinfektive Therapie entsprechend anzupassen.

Die offiziellen Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antimykotika sind zu berücksichtigen.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Dosierung orientiert sich an Art und Schweregrad der Pilzinfektion. Bei Infektionen, bei denen wiederholte Gaben notwendig sind, ist die Behandlung so lange fortzusetzen, bis die klinischen Parameter oder Laborwerte bestätigen, dass die aktive Pilzinfektion abgeklungen ist. Eine unzureichende Behandlungsdauer kann ein Wiederauftreten der aktiven Pilzinfektion zur Folge haben.

Erwachsene:

| **Indikationen** | | **Dosierung** | **Behandlungsdauer** |
|---|---|---|---|
| **Kryptokokkosen** | Behandlung von Kryptokokkenmeningitis | Anfangsdosis: 400 mg an Tag 1 | Üblicherweise mindestens 6 bis 8 Wochen. Bei lebensbedrohlichen |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | Nachfolgende Dosis: 200 mg bis 400 mg einmal täglich | Infektionen kann die Tagesdosis auf 800 mg erhöht werden. |
| | Erhaltungstherapie zur Rezidivprophylaxe von Kryptokokkenmeningitis bei Patienten mit hohem Rückfallrisiko | 200 mg einmal täglich | Unbegrenzt bei einer Tagesdosis von 200 mg. |
| **Kokzidioidomykose** | | 200 mg bis 400 mg einmal täglich | Abhängig vom Patienten 11 bis 24 Monate oder länger. Bei einigen Infektionen und speziell bei Meningen-Infektionen kann die Gabe von 800 mg pro Tag erwogen werden. |
| **Invasive Candidosen** | | Anfangsdosis: 800 mg an Tag 1 Nachfolgende Dosis: 400 mg einmal täglich | Im Allgemeinen wird empfohlen, die Behandlung bei Candidämien nach der ersten negativen Blutkultur und nach dem Abklingen der Candidämie-Symptome noch für weitere 2 Wochen fortzusetzen. |
| **Behandlung von Schleimhaut-Candidosen** | Oropharyngeale Candidose | Anfangsdosis: 200 mg bis 400 mg an Tag 1 Nachfolgende Dosis: 100 mg bis 200 mg einmal täglich | 7 bis 21 Tage (bis zur Remission der oropharyngealen Candidose). Bei Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr kann die Behandlungsdauer verlängert werden. |
| | Ösophageale Candidose | Anfangsdosis: 200 mg bis 400 mg an Tag 1 Nachfolgende Dosis: 100 mg bis 200 mg einmal täglich | 14 bis 30 Tage (bis zur Remission der ösophagealen Candidose). Bei Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr kann die Behandlungsdauer verlängert werden. |
| | Candidurie | 200 mg bis 400 mg einmal täglich | 7 bis 21 Tage. Bei Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr kann die Behandlungsdauer verlängert werden. |
| | Chronisch-atrophische Candidose | 50 mg einmal täglich | 14 Tage |
| | Chronisch-mukokutane Candidose | 50 mg bis 100 mg einmal täglich | Bis zu 28 Tagen, abhängig vom Schweregrad der Infektion und des zugrundeliegenden Immundefekts sowie der Infektion auch länger. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Rezidivprophylaxe von Schleimhaut-Candidosen bei HIV-Patienten mit hohem Rezidivrisiko** | Oropharyngeale Candidose | 100 mg bis 200 mg einmal täglich oder 200 mg 3-mal wöchentlich | Bei Patienten mit chronischer Immunsuppression auf unbestimmte Zeit. |
| | Ösophageale Candidosen | 100 mg bis 200 mg einmal täglich oder 200 mg 3-mal wöchentlich | Bei Patienten mit chronischer Immunsuppression auf unbestimmte Zeit. |
| **Genital-Candidosen** | Akute Vaginal-Candidose Candida-Balanitis | 150 mg | Einzeldosis |
| | Behandlung und Prophylaxe von rezidivierenden Vaginal-Candidosen (vier oder mehr Episoden pro Jahr) | 150 mg jeden 3. Tag über insgesamt 3 Dosen (Tag 1, 4 und 7), anschließend Erhaltungsdosis mit 150 mg einmal wöchentlich | Erhaltungsdosis: 6 Monate. |
| **Dermatomykosen** | *Tinea pedis,*<br>*Tinea corporis,*<br>*Tinea cruris,*<br>*Candida*-Infektionen | 150 mg 1-mal wöchentlich oder<br>50 mg 1-mal täglich | 2 bis 4 Wochen. Bei *Tinea pedis* kann eine Behandlung von bis zu 6 Wochen notwendig sein. |
| | *Tinea versicolor* | 300 mg bis 400 mg 1-mal wöchentlich | 1 bis 3 Wochen |
| | | 50 mg 1-mal täglich | 2 bis 4 Wochen |
| | *Tinea unguium* (Onychomykose) | 150 mg 1-mal wöchentlich | Die Behandlung ist fortzusetzen, bis der infizierte Nagel erneuert wurde (der gesunde Nagel nachwächst). Das Nachwachsen von Fingernägeln bzw. Zehennägeln dauert üblicherweise 3 bis 6 bzw. 6 bis 12 Monate.<br>Die Wachstumsgeschwindigkeit kann jedoch individuell und altersabhängig stark variieren. Nach erfolgreicher Behandlung von langfristigen chronischen Infektionen kann gelegentlich eine Deformierung des Nagels fortbestehen. |
| **Prophylaxe von Candida-Infektionen bei Patienten mit anhaltender Neutropenie** | | 200 mg bis 400 mg einmal täglich | Die Behandlung soll mehrere Tage vor dem erwarteten Beginn der Neutropenie begonnen und nach Abklingen der Neutropenie (wenn die Neutrophilenzahl wieder |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | auf >1.000 Zellen/mm$^3$ angestiegen ist) noch über weitere 7 Tage fortgesetzt werden. |

Besondere Patientengruppen:

*Ältere Patienten:*
Die Dosierung ist in Abhängigkeit der Nierenfunktion anzupassen (siehe *Eingeschränkte Nierenfunktion*).

*Eingeschränkte Nierenfunktion:*
Fluconazol wird überwiegend über den Urin als unveränderter Wirkstoff ausgeschieden. Bei einmaliger Verabreichung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (einschließlich Kindern und Jugendlichen), die mehrere Dosen Fluconazol erhalten sollen, ist abhängig von der für die jeweilige Indikation empfohlenen Tagesdosis eine Anfangsdosis von 50 mg bis 400 mg zu verabreichen. Im Anschluss an diese initiale Aufsättigungsdosis orientiert sich die Tagesdosis (entsprechend der Indikation) an der folgenden Tabelle:

| **Kreatinin-Clearance (ml/min)** | **Prozent der empfohlenen Dosis** |
|---|---|
| >50 | 100 % |
| <50 (keine Hämodialyse) | 50 % |
| Hämodialyse | 100 % nach jeder Dialysebehandlung |

Patienten mit regelmäßigen Dialysebehandlungen erhalten nach der Dialyse 100 % der empfohlenen Dosis. An dialysefreien Tagen erhalten die Patienten eine entsprechend Ihrer Kreatinin-Clearance verringerte Dosis.

*Eingeschränkte Leberfunktion*
Da nur begrenzte Daten zu Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vorliegen, muss Fluconazol bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Kinder und Jugendliche
Bei Kindern und Jugendlichen soll eine Höchstdosis von 400 mg pro Tag nicht überschritten werden.

Wie auch bei den entsprechenden Infektionen bei Erwachsenen, orientiert sich die Behandlungsdauer am klinischen und mykologischen Ansprechen. Fluconazol wird als tägliche Einmalgabe verabreicht.

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nierenfunktion siehe Dosierung unter „*Eingeschränkte Nierenfunktion*". Bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde die Pharmakokinetik von Fluconazol nicht untersucht (zu termingerechten Neugeborenen, die häufig eine primäre renale Unreife aufweisen, siehe den nachfolgenden Abschnitt).

*Säuglinge, Kleinkinder und Kinder (im Alter von 28 Tagen bis 11 Jahren)*

| **Indikation** | **Dosierung** | **Empfehlung** |
|---|---|---|
| Schleimhaut-Candidosen | Anfangsdosis: 6 mg/kg<br>Nachfolgende Dosis: 3 mg/kg einmal täglich | Die Anfangsdosis kann am 1. Tag verabreicht werden, um schneller Steady-State-Konzentrationen zu erreichen |

| | | |
|---|---|---|
| Invasive Candidosen Kryptokokkenmeningitis | Dosis: 6 bis 12 mg/kg einmal täglich | Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung |
| Erhaltungstherapie zur Prävention rezidivierender Kryptokokkenmeningitis bei Kindern mit hohem Rezidivrisiko | Dosis: 6 mg/kg einmal täglich | Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung |
| Prophylaxe von *Candida*-Infektionen bei abwehrgeschwächten Patienten | Dosis: 3 bis 12 mg/kg einmal täglich | Abhängig von Schweregrad und Dauer der vorliegenden Neutropenie (siehe Dosierung bei Erwachsenen) |

*Jugendliche (im Alter von 12 bis 17 Jahren):*
Der verordnende Arzt muss abhängig vom Körpergewicht und der pubertären Entwicklung beurteilen, welche Dosierung (die Dosierung für Erwachsene oder die Dosierung für Kinder) geeignet ist. Die klinischen Daten zeigen, dass Kinder eine höhere Fluconazol-Clearance aufweisen als Erwachsene. Eine Dosis von 100, 200 und 400 mg bei Erwachsenen entspricht bei Kindern einer Dosis von 3, 6 und 12 mg/kg, um eine vergleichbare systemische Exposition zu erreichen.

Bei Kindern und Jugendlichen wurde die Sicherheit und Wirksamkeit bei Genital-Candidosen nicht untersucht. Die derzeit vorliegenden Daten zu anderen Indikationen bei Kindern und Jugendlichen werden in Abschnitt 4.8 beschrieben. Wenn bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) die Behandlung einer Genital-Candidose unbedingt notwendig ist, erfolgt die Dosierung wie bei Erwachsenen.

*Termingerechte Neugeborene (0 bis 27 Tage):*
Neugeborene scheiden Fluconazol langsam aus. Es liegen nur wenige pharmakokinetische Daten vor, die diese Dosierungen bei Neugeborenen unterstützen (siehe Abschnitt 5.2).

| **Altersgruppe** | **Dosierung** | **Empfehlung** |
|---|---|---|
| Neugeborene (0 bis 14 Tage) | Verabreichung der mg/kg-Dosis für Säuglinge, Kleinkinder und Kinder alle 72 Stunden | Eine Höchstdosis von 12 mg/kg alle 72 Stunden soll nicht überschritten werden |
| Neugeborene (15 bis 27 Tage) | Verabreichung der mg/kg-Dosis für Säuglinge, Kleinkinder und Kinder alle 48 Stunden | Eine Höchstdosis von 12 mg/kg alle 48 Stunden soll nicht überschritten werden |

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Abhängig vom klinischen Zustand des Patienten kann Fluconazol entweder oral oder als intravenöse Infusion verabreicht werden. Bei einem Wechsel von der intravenösen zur oralen Verabreichung und umgekehrt ist keine Änderung der Tagesdosis erforderlich.

Der Arzt verordnet die gemäß Alter, Gewicht und Dosis am besten geeignete Darreichungsform und Stärke. Hartkapseln als Darreichungsform eignen sich nicht für die Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern. Für diese Patientengruppe stehen flüssige Fluconazol Darreichungsformen zum Einnehmen zur Verfügung, die sich besser für die Einnahme eignen.

Die Hartkapseln sollen im Ganzen und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, verwandte Azolderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Auf Grundlage der Ergebnisse einer Wechselwirkungsstudie mit Mehrfachgabe ist die gleichzeitige Verabreichung mit Terfenadin kontraindiziert, wenn der Patient wiederholte Fluconazol-Dosen in Höhe von 400 mg oder mehr pro Tag erhält. Ebenso ist bei mit Fluconazol behandelten Patienten die gleichzeitige Verabreichung anderer Arzneimittel kontraindiziert, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern und über das Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzym 3A4 metabolisiert werden, wie z. B. Cisaprid, Astemizol, Pimozid, Chinidin und Erythromycin (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tinea capitis
Fluconazol wurde zur Behandlung einer *Tinea capitis* bei Kindern untersucht. Es zeigte sich keine Überlegenheit gegenüber Griseofulvin und die Gesamterfolgsrate lag unter 20 %. Daher ist Fluconazol nicht bei *Tinea capitis* anzuwenden.

Kryptokokkose
Die Nachweise zur Wirksamkeit von Fluconazol bei der Behandlung von Kryptokokkosen an anderen Lokalitäten (z. B. pulmonale oder kutane Kryptokokkosen) sind begrenzt, sodass keine Dosierungsangaben gemacht werden können.

Tiefe endemische Mykosen
Die Nachweise zur Wirksamkeit von Fluconazol bei der Behandlung von anderen endemischen Mykosen, wie z. B. Parakokzidioidomykose, lymphokutane Sporotrichose und Histoplasmose sind begrenzt, sodass keine Dosierungsangaben gemacht werden können.

Nieren
Fluconazol muss bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Leber und Gallenwege
Fluconazol muss bei Patienten mit Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

In seltenen Fällen war die Anwendung von Fluconazol mit einer schwerwiegenden Hepatotoxizität verbunden, die in einigen Fällen zum Tod führte. Hiervon waren insbesondere Patienten mit schweren Grunderkrankungen betroffen. In den Fällen einer durch Fluconazol ausgelösten Hepatotoxizität ließ sich kein Zusammenhang mit der Tagesdosis, der Behandlungsdauer sowie Alter und Geschlecht des Patienten herstellen. Die Hepatotoxizität war in der Regel nach Absetzen von Fluconazol reversibel.

Patienten, bei denen während der Behandlung mit Fluconazol eine Abweichung der Leberwerte auftritt, müssen engmaschig auf das Auftreten einer schwereren Leberschädigung überwacht werden. Die Patienten sind auf mögliche Symptome einer schwerwiegenden Leberschädigung hinzuweisen (ausgeprägte Asthenie, Anorexie, anhaltende Übelkeit, Erbrechen und Ikterus). Die Behandlung mit Fluconazol ist sofort abzubrechen und der Patient muss einen Arzt aufsuchen.

Herz-Kreislauf-System
Einige Azole einschließlich Fluconazol wurden mit einer Verlängerung des QT-Intervalls im EKG in Verbindung gebracht. Die QT-Verlängerung durch Fluconazol erfolgt über die Hemmung des gleichrichtenden Kaliumkanals ($I_{kr}$). Die QT-Verlängerung durch andere Arzneimittel (z. B. Amiodaron) kann durch die Hemmung von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 verstärkt werden. Im Rahmen der Post-Marketing-Überwachung wurde in sehr seltenen Fällen bei mit Fluconazol behandelten Patienten über eine Verlängerung des QT-Intervalls und *Torsade de pointes* berichtet. Diese Berichte betrafen unter anderem schwerkranke Patienten mit vielfältigen verzerrenden Risikofaktoren wie strukturellen Herzerkrankungen, Elektrolytanomalien und Begleitmedikationen,

die ebenfalls ursächlich gewesen sein könnten. Bei Patienten mit Hypokaliämie und Herzinsuffizienz im fortgeschrittenen Stadium besteht ein erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien und Torsade-de-pointes-Tachykardie.

Fluconazol muss bei Patienten mit diesen potenziell proarrhythmischen Störungen mit Vorsicht angewendet werden.
Die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen
das QT-Intervall verlängern und über das Cytochrom P450 (CYP) 3A4 metabolisiert werden, ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Nebenniereninsuffizienz
Ketoconazol kann bekanntermaßen eine Nebenniereninsuffizienz auslösen und dies könnte, obwohl selten beobachtet, auch für Fluconazol gelten.
Nebenniereninsuffizienz in Zusammenhang mit einer gleichzeitigen Behandlung mit Prednison siehe Abschnitt 4.5.

Halofantrin
Es wurde gezeigt, dass Halofantrin in der empfohlenen therapeutischen Dosis das $QT_c$-Intervall verlängert und ein CYP3A4-Substrat ist. Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Halofantrin wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Dermatologische Reaktionen
In seltenen Fällen entwickelten Patienten unter einer Fluconazol-Behandlung exfoliative Hautreaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom und die toxische epidermale Nekrolyse. AIDS-Patienten neigen bei vielen Arzneimitteln eher zur Ausbildung schwerer Hautreaktionen. Wenn sich bei einem Patienten, der wegen einer oberflächlichen Pilzinfektion behandelt wird, ein auf Fluconazol zurückgeführter Hautausschlag entwickelt, ist die Behandlung mit diesem Arzneimittel abzubrechen. Patienten mit invasiven/systemischen Pilzinfektionen, bei denen es zu einem Hautausschlag kommt, müssen engmaschig beobachtet werden und Fluconazol ist abzusetzen, sobald Blasen auftreten oder sich ein *Erythema multiforme* entwickelt.

Über ein Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) wurde berichtet.

Überempfindlichkeit
In seltenen Fällen wurde eine Anaphylaxie beschrieben (siehe Abschnitt 4.3).

Cytochrom P450
Fluconazol ist ein potenter CYP2C9-Inhibitor und ein mäßiger CYP3A4-Inhibitor. Darüber hinaus ist Fluconazol auch ein Inhibitor von CYP2C19. Mit Fluconazol behandelte Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die eine enge therapeutische Breite aufweisen und über CYP2C9, CYP2C19 oder CYP3A4 metabolisiert werden, müssen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Terfenadin
Patienten, die gleichzeitig Fluconazol in Dosen von weniger als 400 mg/Tag und Terfenadin erhalten, müssen engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Candida-Infektionen:
In Studien zeigte sich eine erhöhte Prävalenz von Infektionen mit anderen *Candida*-Spezies als *C. albicans*. Diese sind häufig von Natur aus resistent (z. B. *C. krusei* und *C. auris*) oder zeigen eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol (*C. glabrata*). Solche Infektionen können nach einem Therapieversagen eine alternative antimykotische Therapie erforderlich machen. Verordnenden Ärzten wird somit geraten, die Prävalenz einer Resistenz verschiedener *Candida*-Spezies gegenüber Fluconazol zu berücksichtigen.

Sonstige Bestandteile
*Lactose*
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollen dieses Arzneimittel nicht anwenden.

*Natrium*
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

Fluconazol !@ctavis 200 mg Hartkapseln
*Azorubin (E 122)*
Kann allergische Reaktionen hervorrufen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

*Die gleichzeitige Anwendung der folgenden Arzneimittel ist kontraindiziert:*

Cisaprid: Bei Patienten, die gleichzeitig Fluconazol und Cisaprid erhielten, wurden kardiale Ereignisse einschließlich *Torsade de pointes* beschrieben. In einer kontrollierten Studie, in der 1-mal täglich 200 mg Fluconazol zusammen mit 4-mal täglich 20 mg Cisaprid verabreicht wurde, kam es zu einem signifikanten Anstieg der Cisaprid-Plasmakonzentration und zu einer Verlängerung des $QT_c$-Intervalls. Die gleichzeitige Behandlung mit Cisaprid und Fluconazol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Terfenadin: Da bei Patienten, die Azol-Antimykotika in Verbindung mit Terfenadin erhielten, sekundär zu einer $QT_c$-Verlängerung schwerwiegende Herzrhythmusstörungen auftraten, wurden Wechselwirkungsstudien durchgeführt. In einer Studie kam es unter 200 mg Fluconazol pro Tag nicht zu einer Verlängerung des $QT_c$-Intervalls. In einer anderen Studie, in der Fluconazol in Dosen von 400 mg und 800 mg pro Tag verabreicht wurde, bewirkte Fluconazol in einer Dosis von 400 mg pro Tag und darüber bei gemeinsamer Verabreichung einen signifikanten Anstieg der Terfenadin-Plasmakonzentration. Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol in Tagesdosen von 400 mg oder darüber und Terfenadin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei gleichzeitiger Gabe von Fluconazol in Dosen unter 400 mg pro Tag mit Terfenadin muss die Behandlung engmaschig überwacht werden.

Astemizol: Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol und Astemizol kann die Clearance von Astemizol verringern. Die daraus resultierende erhöhte Astemizol-Plasmakonzentration kann zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und in seltenen Fällen zu *Torsade de pointes* führen. Die gleichzeitige Anwendung von Astemizol und Fluconazol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Pimozid: Auch wenn dies weder *in vitro* noch *in vivo* untersucht wurde, könnte die gleichzeitige Gabe von Fluconazol mit Pimozid zu einer Hemmung des Pimozid-Metabolismus führen. Erhöhte Pimozid-Plasmakonzentrationen können zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und in seltenen Fällen zu *Torsade de pointes* führen. Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Pimozid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Chinidin: Auch wenn dies weder *in vitro* noch *in vivo* untersucht wurde, könnte die gleichzeitige Gabe von Fluconazol mit Chinidin zu einer Hemmung des Chinidin-Metabolismus führen. Die Anwendung von Chinidin war mit einer Verlängerung des QT-Intervalls und in seltenen Fällen mit *Torsade de pointes* verbunden. Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Chinidin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Erythromycin: Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol und Erythromycin kann das Risiko einer Kardiotoxizität (verlängertes QT-Intervall, *Torsade de pointes*) und damit eines plötzlichen Herztods erhöhen. Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol und Erythromycin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

*Die gleichzeitige Anwendung der folgenden Arzneimittel wird nicht empfohlen:*

Halofantrin: Fluconazol kann über eine hemmende Wirkung auf CYP3A4 die Plasmakonzentration von Halofantrin erhöhen. Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol und Halofantrin kann das Risiko einer Kardiotoxizität (verlängertes QT-Intervall, *Torsade de pointes*) und damit eines plötzlichen Herztods erhöhen. Diese Kombination ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten:

Amiodaron: Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol und Amiodaron könnte zu einer vermehrten QT-Verlängerung führen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung der beiden Arzneimittel erforderlich ist, ist Vorsicht geboten, insbesondere bei Fluconazol in hoher Dosierung (800 mg).

*Bei gleichzeitiger Anwendung der folgenden anderen Arzneimittel ist Vorsicht geboten und eine Dosisanpassung erforderlich:*

Einfluss anderer Arzneimittel auf Fluconazol

Rifampicin: Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol und Rifampicin führte zu einer Verringerung der Fluconazol-AUC um 25 % und zu einer Verkürzung der Halbwertszeit von Fluconazol um 20 %. Daher ist bei Patienten, die gleichzeitig Rifampicin erhalten, eine Dosiserhöhung von Fluconazol in Betracht zu ziehen.

Wechselwirkungsstudien haben gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von oralem Fluconazol mit Nahrung, Cimetidin, Antazida oder nach Ganzkörperbestrahlung im Rahmen einer Knochenmarktransplantation die Resorption von Fluconazol nicht in klinisch relevanter Weise beeinträchtigt.

Hydrochlorothiazid: In einer pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudie an gesunden Probanden stieg der Fluconazol-Plasmaspiegel bei gleichzeitiger Mehrfachgabe von Hydrochlorothiazid um 40 % an. Eine Wirkung in dieser Größenordnung dürfte keine Anpassung der Fluconazol-Dosis bei Patienten, die gleichzeitig Diuretika erhalten, erfordern.

Einfluss von Fluconazol auf andere Arzneimittel

Fluconazol ist ein mäßiger Inhibitor des Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzyms 2C9 und ein mäßiger Inhibitor von CYP3A4. Darüber hinaus ist Fluconazol ein starker Inhibitor des Isoenzyms CYP2C19. Zusätzlich zu den weiter unten beschriebenen beobachteten/dokumentierten Wechselwirkungen besteht ein Risiko für erhöhte Plasmakonzentrationen anderer über CYP2C9 und CYP3A4 metabolisierter Wirkstoffe, wenn diese gemeinsam mit Fluconazol verabreicht werden. Daher ist bei derartigen Kombinationen Vorsicht geboten und die Patienten sind sorgfältig zu überwachen. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Fluconazol hält die enzymhemmende Wirkung von Fluconazol noch 4 bis 5 Tage nach Beendigung der Behandlung an (siehe Abschnitt 4.3).

Abrocitinib: Fluconazol (Inhibitor von CYP2C19, 2C9, 3A4) erhöht die Aktivität der Komponente Abrocitinib um 155%. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Fluconazol muss die Dosis von Abrocitinib laut der Gebrauchsinformation von Abrocitinib angepasst werden.

Alfentanil: Bei gesunden Probanden erhöhte sich bei gleichzeitiger Gabe von 400 mg Fluconazol und 20 µg/kg intravenösem Alfentanil die $AUC_{10}$ von Alfentanil, vermutlich durch eine CYP3A4-Hemmung, um das 2-Fache. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung von Alfentanil erforderlich.

Amitriptylin, Nortriptylin: Fluconazol verstärkt die Wirkung von Amitriptylin und Nortriptylin. Zu Beginn einer Kombinationstherapie und nach 1 Woche können die 5-Nortriptylin- und/oder S-

Amitriptylin-Konzentrationen bestimmt werden. Falls erforderlich muss die Dosis von Amitriptylin/Nortriptylin angepasst werden.

Amphotericin B: Die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol und Amphotericin B hatte bei infizierten normalen und immunsupprimierten Mäusen folgende Wirkungen: einen kleinen additiven antimykotischen Effekt auf systemische Infektionen mit *C. albicans*, keine Wechselwirkungen bei intrakraniellen Infektionen mit *Cryptococcus neoformans* und einen Antagonismus der beiden Wirkstoffe bei systemischen Infektionen mit *Aspergillus fumigatus*. Die klinische Bedeutung der Ergebnisse dieser Untersuchungen ist nicht bekannt.

Antikoagulantien: Nach der Markteinführung wurden, wie auch unter anderen Azol-Antimykotika, bei gleichzeitig mit Fluconazol und Warfarin behandelten Patienten Blutungsereignisse (Blutergüsse, Nasenbluten, gastrointestinale Blutungen, Hämaturie und Meläna) beobachtet, die in Verbindung mit einer verlängerten Prothrombinzeit standen. Unter der gleichzeitigen Behandlung mit Fluconazol und Warfarin war die Prothrombinzeit, vermutlich über eine Hemmung des Warfarin-Metabolismus durch CYP2C9, bis zum 2-Fachen verlängert. Bei Patienten, die Antikoagulantien vom Cumarin-Typ oder Indandione zusammen mit Fluconazol erhalten, muss die Prothrombinzeit sorgfältig überwacht werden. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung des Antikoagulans notwendig.

Benzodiazepine (kurzwirksam), z. B. Midazolam, Triazolam: Nach oraler Anwendung von Midazolam führte Fluconazol zu einem deutlichen Anstieg der Serumkonzentration und psychomotorischen Wirkung von Midazolam. Die gleichzeitige orale Einnahme von 200 mg Fluconazol und 7,5 mg Midazolam erhöhte die AUC und die Halbwertszeit von Midazolam um das 3,7- bzw. 2,2-Fache. Die gleichzeitige tägliche Gabe von 200 mg Fluconazol und 0,25 mg Triazolam oral erhöhte die AUC und die Halbwertszeit von Triazolam um das 4,4- bzw. 2,3-Fache. Unter gleichzeitiger Behandlung mit Fluconazol wurde eine Potenzierung und Verlängerung der Wirkung von Triazolam beobachtet. Wenn bei einem mit Fluconazol behandelten Patienten die gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen erforderlich ist, ist eine Verringerung der Benzodiazepin-Dosis in Betracht zu ziehen und der Patient entsprechend zu überwachen.

Carbamazepin: Fluconazol hemmt den Metabolismus von Carbamazepin, und es wurde ein Anstieg der Carbamazepin-Serumkonzentration um 30 % beobachtet. Es kann zu einer Carbamazepin-Toxizität kommen. Abhängig von den gemessenen Konzentrationen bzw. Auswirkungen kann eine Dosisanpassung von Carbamazepin erforderlich sein.

Calciumkanalblocker: Bestimmte Calciumkanalblocker (Nifedipin, Isradipin, Amlodipin, Verapamil und Felodipin) werden durch CYP3A4 metabolisiert. Fluconazol kann die systemische Exposition von Calciumkanalblockern erhöhen. Eine engmaschige Überwachung auf Nebenwirkungen wird empfohlen.

Celecoxib: Unter der gleichzeitigen Gabe von Fluconazol (200 mg pro Tag) und Celecoxib (200 mg) kam es zu einem Anstieg der maximalen Plasmakonzentration von Celecoxib um 68 % und der AUC um 134 %. Bei gemeinsamer Verabreichung mit Fluconazol ist möglicherweise die Hälfte der Celecoxib-Dosis ausreichend.

Cyclophosphamid: Die gemeinsame Verabreichung von Cyclophosphamid und Fluconazol hat erhöhte Bilirubin- und Kreatinin-Serumkonzentrationen zur Folge. Bei Anwendung dieser Kombination müssen die Risiken erhöhter Bilirubin- und Kreatinin-Serumkonzentrationen verstärkt beachtet werden.

Fentanyl: Es wurde ein Fall einer Fentanyl-Intoxikation aufgrund einer möglichen Fentanyl-Fluconazol-Wechselwirkung mit tödlichem Ausgang beschrieben. Darüber hinaus wurde bei gesunden Probanden gezeigt, dass Fluconazol die Elimination von Fentanyl signifikant verzögerte. Erhöhte Fentanyl-Konzentrationen können zu einer Atemdepression führen. Die Patienten sind im Hinblick auf

eine Atemdepression engmaschig zu überwachen. Eine Dosisanpassung des Fentanyl kann notwendig werden.

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren: Bei gleichzeitiger Gabe von Fluconazol und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, die über CYP3A4, wie Atorvastatin und Simvastatin oder CYP2C9, wie Fluvastatin (verminderter Lebermetabolismus des Statins) metabolisiert werden, ist das Myopathie- und Rhabdomyolyse-Risiko (dosisabhängig) erhöht. Wenn die gleichzeitige Anwendung als notwendig erachtet wird, müssen die Patienten auf Symptome einer Myopathie und Rhabdomyolyse beobachtet und die Kreatinkinase-Konzentrationen überwacht werden. Die Behandlung mit dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor ist bei einem deutlichen Anstieg der Kreatinkinase-Konzentrationen oder bei Nachweis oder Verdacht auf eine Myopathie oder Rhabdomyolyse abzubrechen. Geringere Dosen des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors könnten, wie in der Gebrauchsinformation der Statine vorgegeben, notwendig sein.

Ibrutinib: Mäßige Inhibitoren von CYP3A4, wie z. B. Fluconazol, steigern die Ibrutinib-Plasmakonzentrationen und können das Toxizitätsrisiko erhöhen. Wenn die Kombination unvermeidbar ist, ist für die Dauer der Anwendung des Inhibitors die Ibrutinib-Dosis auf einmal täglich 280 mg (zwei Hartkapseln) zu reduzieren und eine engmaschige klinische Überwachung zu gewährleisten.

Ivacaftor (alleinige Gabe oder Gabe in Kombination mit Arzneimitteln der gleichen Therapieklasse): Die gleichzeitige Gabe von Ivacaftor, einem CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)-Wirkungsverstärker, erhöht die Ivacaftor-Exposition 3-fach und Hydroxymethyl-Ivacaftor(M1)Exposition 1,9-fach. Eine Verringerung der Ivacaftor-Dosis (alleinige Gabe oder Gabe in Kombination mit anderen Arzneimitteln) ist notwendig, wie in der Gebrauchsinformation von Ivacaftor (alleinige Gabe oder Gabe in Kombination mit anderen Arzneimitteln) vorgegeben.
Olaparib: Mäßige Inhibitoren von CYP3A4, wie z. B. Fluconazol, erhöhen die Olaparib-Plasmakonzentrationen; die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Wenn die Kombination unvermeidbar ist, ist die Olaparib-Dosis auf 200 mg zweimal täglich zu begrenzen.

Immunsuppressoren (z. B. Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus)

Ciclosporin: Fluconazol bewirkt einen signifikanten Anstieg der Konzentration und AUC von Ciclosporin. Bei gleichzeitiger Behandlung mit täglich 200 mg Fluconazol und 2,7 mg/kg Ciclosporin zeigte sich eine Erhöhung der AUC von Ciclosporin um das 1,8-Fache. Diese Kombination kann angewendet werden, wenn die Ciclosporin-Dosis abhängig von der Ciclosporin-Konzentration reduziert wird.

Everolimus: Obwohl dies weder in vivo noch in vitro untersucht wurde, kann Fluconazol die Serumkonzentration von Everolimus durch eine CYP3A4-Hemmung erhöhen.

Sirolimus: Fluconazol erhöht wahrscheinlich durch eine Hemmung des Metabolismus von Sirolimus über CYP3A4 und P-Glykoprotein die Plasmakonzentration von Sirolimus. Diese Kombination kann angewendet werden, wenn die Dosis von Sirolimus entsprechend der Wirkung/gemessenen Konzentration angepasst wird.

Tacrolimus: Fluconazol kann durch Hemmung des intestinalen Tacrolimus-Metabolismus über CYP3A4 die Serumkonzentration von oral verabreichtem Tacrolimus bis zu 5-fach erhöhen. Bei intravenöser Gabe von Tacrolimus wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Änderungen beobachtet. Erhöhte Tacrolimus-Serumspiegel sind mit einer Nephrotoxizität in Verbindung gebracht worden. Die Dosierung von oral verabreichtem Tacrolimus ist abhängig von der Tacrolimus-Konzentration zu reduzieren.

Losartan: Fluconazol hemmt den Metabolismus von Losartan in seinen aktiven Metaboliten (E-3174), der für den Großteil der Angiotensin-II-Rezeptor-antagonisierenden Wirkung einer Behandlung mit Losartan verantwortlich ist. Der Blutdruck der Patienten ist kontinuierlich zu überwachen.

Lurasidone: mäßige Inhibitoren von CYP-3A4, wie Fluconazol können die Plasmakonzentration von Lurasidone erhöhen. Wenn die gleichzeitige Gabe nicht vermieden werden kann, muss die Dosis von Lurasidone, wie in der Gebrauchsinformation vorgegeben, reduziert werden.

Methadon: Fluconazol kann die Serumkonzentration von Methadon erhöhen. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung von Methadon erforderlich.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): Bei gemeinsamer Verabreichung mit Fluconazol war die $C_{max}$ und AUC von Flurbiprofen im Vergleich zur alleinigen Verabreichung von Flurbiprofen um 23 % bzw. 81 % erhöht. In vergleichbarer Weise waren bei gemeinsamer Verabreichung von Fluconazol und Ibuprofen (400 mg als Razemat) die $C_{max}$ und AUC des pharmakologisch aktiven Isomers [S-(+)-Ibuprofen] gegenüber der alleinigen Verabreichung von Ibuprofen (als Razemat) um 15 % bzw. 82 % erhöht.

Auch wenn dies nicht speziell untersucht wurde, kann Fluconazol die systemische Exposition von anderen über CYP2C9 metabolisierten NSAR (wie Naproxen, Lornoxicam, Meloxicam und Diclofenac) erhöhen. Es wird eine engmaschige Überwachung auf NSAR-abhängige Nebenwirkungen und Toxizitäten empfohlen. Gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung der NSAR erforderlich sein.

Phenytoin: Fluconazol hemmt den hepatischen Metabolismus von Phenytoin. Die gleichzeitige, wiederholte i.v.-Gabe von 200 mg Fluconazol und 250 mg Phenytoin führte zu einer Erhöhung der AUC24 und $C_{min}$ von Phenytoin um 75 % bzw. 128 %. Bei gemeinsamer Verabreichung muss die Phenytoin-Serumkonzentrationen überwacht werden, um eine Phenytoin-Toxizität zu vermeiden.

Prednison: Es gibt einen Fallbericht von einem Patienten mit Lebertransplantat, der mit Prednison behandelt wurde und nach Absetzen einer 3-monatigen Fluconazol-Therapie eine akute Nebennierenrindeninsuffizienz entwickelte. Das Absetzen von Fluconazol hatte wahrscheinlich eine verstärkte Aktivität von CYP3A4 zur Folge, die den Prednison-Metabolismus verstärkte. Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit Fluconazol und Prednison erhalten, müssen nach Absetzen von Fluconazol sorgfältig auf eine Nebenniereninsuffizienz überwacht werden.

Rifabutin: Fluconazol erhöht die Serumkonzentration von Rifabutin, wodurch die AUC von Rifabutin um bis zu 80 % erhöht wird. Es gab Berichte über Fälle von Uveitis bei Patienten, die gleichzeitig Fluconazol und Rifabutin erhielten. Bei einer Kombinationstherapie müssen Symptome einer Rifabutin-Toxizität in Betracht gezogen werden.

Saquinavir: Durch eine Hemmung des hepatischen Metabolismus von Saquinavir über CYP3A4 und eine Hemmung von P-Glykoprotein erhöht Fluconazol die AUC und $C_{max}$ von Saquinavir um etwa 50 % bzw. 55 %. Interaktionen mit Saquinavir/Ritonavir wurden nicht untersucht und können eventuell ausgeprägter ausfallen. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung von Saquinavir erforderlich.

Sulfonylharnstoffe: Es wurde gezeigt, dass Fluconazol bei gesunden Probanden die Serumhalbwertszeit von gleichzeitig verabreichten oralen Sulfonylharnstoffen verlängert (z. B. Chlorpropamid, Glibenclamid, Glipizid, Tolbutamid). Bei gemeinsamer Verabreichung werden häufige Kontrollen des Blutzuckerspiegels und eine entsprechende Reduktion der Sulfonylharnstoff-Dosis empfohlen.

Theophyllin: In einer placebokontrollierten Wechselwirkungsstudie bewirkte die Gabe von 200 mg Fluconazol über 14 Tage eine Reduktion der mittleren Plasma-Clearance von Theophyllin um 18 %. Patienten, die hohe Theophyllin-Dosen erhalten oder ein anderweitig erhöhtes Risiko für eine Theophyllin-Toxizität aufweisen, müssen während einer Behandlung mit Fluconazol auf Zeichen einer

Theophyllin-Toxizität überwacht werden. Wenn Zeichen einer Toxizität auftreten, ist die Behandlung zu modifizieren.

Tofacitinib: Die Tofacitinib-Exposition erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von Tofacitinib mit Arzneimitteln, die sowohl zu einer moderaten Hemmung von CYP3A4 als auch zu einer starken Hemmung von CYP2C19 führen (z. B. Fluconazol). Daher ist bei einer gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel eine Dosisreduktion für Tofacitinib auf einmal täglich 5 mg empfohlen.

Tolvaptan: Die Tolvaptan-Exposition erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von Tolvaptan, einem CYP3A4-Substrat, mit Fluconazol, einem mäßigen CYP3A4-Inhibitor, signifikant (AUC um 200 %, $C_{max}$ um 80 %). Dadurch kommt es zu einem signifikant erhöhten Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere für Diurese, Dehydratation und akutes Nierenversagen. Bei einer gleichzeitigen Anwendung ist die Tolvaptan-Dosis, wie in der Fachinformation von Tolvaptan beschrieben, zu verringern und der Patient ist regelmäßig auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Tolvaptan zu überwachen.

Vinca-Alkaloide: Auch wenn dies nicht eigens untersucht wurde, kann Fluconazol die Plasmaspiegel der Vinca-Alkaloide (z. B. Vincristin und Vinblastin) erhöhen und zu einer Neurotoxizität führen. Diese Wirkung ist unter Umständen auf einen hemmenden Einfluss auf CYP3A4 zurückzuführen.

Vitamin A: Es liegt ein Fallbericht vor, demzufolge ein Patient, der eine Kombinationstherapie mit All-trans-Retinoidsäure (eine Säureform von Vitamin A) und Fluconazol erhielt, unerwünschte ZNS-Nebenwirkungen im Sinne eines *Pseudotumor cerebri* entwickelte, die sich nach Absetzen der Fluconazol-Behandlung zurückbildeten. Die Kombination kann angewendet werden, allerdings ist das Auftreten von unerwünschten ZNS-Nebenwirkungen zu berücksichtigen.

Voriconazol (CYP2C9-, CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer): Die gleichzeitige orale Gabe von Voriconazol (400 mg alle 12 Stunden am 1. Tag gefolgt von 200 mg alle 12 Stunden über 2,5 Tage) und Fluconazol (400 mg am 1. Tag gefolgt von 200 mg alle 24 Stunden über 4 Tage) an 8 gesunde, männliche Probanden führte zu einer durchschnittlichen Erhöhung von $C_{max}$ und $AUC_{\tau}$ um 57 % (90-%-KI: 20 %, 107 %) und 79 % (90-%-KI: 40 %, 128 %). Die Reduktion der Dosis und/oder der Applikationsfrequenz, die zu einer Vermeidung dieses Effekts führen würde, wurde nicht bestimmt. Wenn Voriconazol im Anschluss an Fluconazol angewendet wird, wird eine Überwachung wegen möglicher Nebenwirkung von Voriconazol empfohlen.

Zidovudin: Fluconazol bewirkt über eine Reduktion der oralen Zidovudin-Clearance um etwa 45 % einen Anstieg der $C_{max}$ und AUC von Zidovudin um 84 % bzw. 74 %. In vergleichbarer Weise wurde die Halbwertszeit von Zidovudin unter der Kombinationstherapie mit Fluconazol um etwa 128 % verlängert. Patienten, die diese Arzneimittelkombination erhalten, müssen sorgfältig auf Zidovudin-bedingte Nebenwirkungen überwacht werden. Eine Reduktion der Zidovudin-Dosis kann in Betracht gezogen werden.

Azithromycin: Eine offene, randomisierte, dreiarmige Cross-over-Studie an 18 gesunden Probanden untersuchte den Einfluss einer oralen Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin auf die Pharmakokinetik einer oralen Einzeldosis von 800 mg Fluconazol sowie den Einfluss von Fluconazol auf die Pharmakokinetik von Azithromycin. Es wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Fluconazol und Azithromycin beobachtet.

Orale Kontrazeptiva: Es wurden zwei Pharmakokinetikstudien zu einem kombinierten oralen Kontrazeptivum und wiederholter Verabreichung von Fluconazol durchgeführt. In der Studie mit 50 mg Fluconazol ergaben sich keine relevanten Auswirkungen auf die Hormonspiegel, während 200 mg pro Tag die AUC von Ethinylestradiol und Levonorgestrel um 40 % bzw. 24 % erhöhten. Die wiederholte Gabe von Fluconazol in diesen Dosierungen hat demnach wahrscheinlich keinen nachteiligen Einfluss auf die Wirksamkeit des kombinierten oralen Kontrazeptivums.

Den behandelnden Ärzten soll bewusst sein, dass mit anderen Arzneimitteln zwar keine Studien über die Arzneistoff-Wechselwirkung durchgeführt wurden, dass derartige Wechselwirkungen aber durchaus bestehen können.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter
Vor Beginn der Behandlung sollte die Patientin über das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind informiert werden. Nach der Behandlung mit einer Einzeldosis wird eine Auswaschphase von 1 Woche (entsprechend 5-6 Halbwertszeiten) vor Schwangerschaftsbeginn empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).
Für längere Behandlungszyklen kann bei Frauen im gebärfähigen Alter während des gesamten Behandlungszeitraums und für 1 Woche nach der letzten Dosis gegebenenfalls eine Empfängnisverhütung in Erwägung gezogen werden.

Schwangerschaft
Aus Beobachtungsstudien geht hervor, dass bei Frauen, die während des ersten und/oder zweiten Trimenons mit Fluconazol behandelt wurden, im Vergleich zu Frauen, die während desselben Zeitraums nicht mit Fluconazol oder aber mit topischen Azolen behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte bestehen könnte.

Daten von mehreren tausend schwangeren Frauen, die im 1. Trimenon mit einer kumulativen Dosis von ≤ 150 mg Fluconazol behandelt wurden, zeigten keinen Anstieg des Gesamtrisikos für Fehlbildungen beim Fötus. In einer groß angelegten Kohorten-Beobachtungsstudie wurde eine Exposition gegenüber oralem Fluconazol im 1. Trimenon mit einem leicht erhöhten Risiko für muskuloskelettale Fehlbildungen in Verbindung gebracht, entsprechend etwa 1 zusätzlichen Fall pro 1.000 Frauen, die mit einer kumulativen Dosis ≤ 450 mg behandelt wurden, im Vergleich zu Frauen, die topisch applizierte Azole erhielten, sowie entsprechend etwa 4 zusätzlichen Fällen pro 1.000 Frauen, die mit einer kumulativen Dosis über 450 mg behandelt wurden. Das adjustierte relative Risiko lag bei 1,29 (95% KI: 1,05 bis 1,58) für 150 mg oral appliziertes Fluconazol und bei 1,98 (95% KI: 1,23 bis 3,17) für Dosen über 450 mg Fluconazol.

Verfügbare epidemiologische Studien zu kardialen Fehlbildungen bei Anwendung von Fluconazol während der Schwangerschaft liefern inkonsistente Ergebnisse. Eine Metaanalyse von 5 Beobachtungsstudien, an denen mehrere Tausend Schwangere teilnahmen, die im ersten Trimenon Fluconazol erhalten hatten, ergab jedoch ein 1,8- bis 2-fach erhöhtes Risiko für kardiale Fehlbildungen im Vergleich zu keiner Anwendung von Fluconazol und/oder der Anwendung von topischen Azolen.

Fallberichte beschreiben ein Muster von Fehlbildungen bei Säuglingen, deren Mütter während der Schwangerschaft 3 Monate oder länger hoch dosiertes Fluconazol (400 - 800 mg/Tag) zur Behandlung einer Kokzidioidomykose erhielten. Die Fehlbildungen, die bei diesen Säuglingen gesehen wurden, beinhalteten Brachyzephalie, Dysplasien des Ohres, stark vergrößerte anteriore Fontanellen, Femurkurvationen und radiohumerale Synostosen. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von Fluconazol und dem Auftreten dieser Fehlbildungen ist ungewiss.

**Fluconazol darf während der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Notwendigkeit in Standarddosen und als Kurzzeittherapie angewendet werden.**

**Hohe Fluconazol-Dosen und/oder eine längerfristige Behandlung dürfen in der Schwangerschaft nur bei potenziell lebensbedrohlichen Infektionen angewendet werden.**

Stillzeit
Fluconazol geht in die Muttermilch über und erreicht dort ähnliche Konzentrationen wie im Plasma (siehe Abschnitt 5.2). Nach einmaliger Anwendung einer Dosis von 150 mg Fluconazol kann das Stillen fortgesetzt werden. Nach wiederholter Anwendung oder hohen Fluconazol-Dosen wird vom

Stillen abgeraten. Der Nutzen des Stillens für die Entwicklung und die Gesundheit ist ebenso zu berücksichtigen wie der klinische Bedarf der Mutter, Fluconazol zu erhalten, sowie die möglichen Nebenwirkungen für das gestillte Kind durch Fluconazol oder durch die Grunderkrankung der Mutter.

Fertilität
Fluconazol hatte keinen Einfluss auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Fluconazol auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.
Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass es unter Fluconazol mitunter zu Schwindelgefühl und Krampfanfällen (siehe Abschnitt 4.8) kommen kann und dass sie sich beim Auftreten derartiger Beschwerden nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Maschinen bedienen dürfen.

## 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Über ein Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurde im Zusammenhang mit einer Fluconazol-Behandlungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4. „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).
Die häufigsten Nebenwirkungen (≥1/100 bis < 1/10) sind Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, ein Anstieg von GOT, GPT oder alkalischer Phosphatase und Hautausschlag.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter einer Behandlung mit Fluconazol in den folgenden Häufigkeiten beobachtet und beschrieben: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100; <1/10); gelegentlich (≥1/1.000; <1/100); selten (≥1/10.000; <1/1.000); sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

| **Systemorganklasse** | **Häufig** | **Gelegentlich** | **Selten** | **Nicht bekannt** |
|---|---|---|---|---|
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | Anämie | Agranulozytose, Leukopenie, Thrombopenie, Neutropenie | |
| **Erkrankungen des Immunsystems** | | | Anaphylaxie | |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | | Appetitminderung | Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Hypokaliämie | |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | | Somnolenz, Insomnie | | |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | Kopfschmerzen | Krampfanfälle, Parästhesien, Schwindelgefühl, Änderung des Geschmacksempfindens | Tremor | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths** | | Vertigo | | |
| **Herzerkrankungen** | | | *Torsade de pointes* (siehe Abschnitt 4.4), QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4) | |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | Abdominelle Schmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit | Obstipation, Dyspepsie, Blähungen, Mundtrockenheit | | |
| **Leber- und Gallenerkrankungen** | Anstieg der Glutamat-Pyruvattransaminase (siehe Abschnitt 4.4), Anstieg der Glutamat-Oxalazetattransaminase (siehe Abschnitt 4.4), Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut (siehe Abschnitt 4.4) | Cholestase (siehe Abschnitt 4.4), Ikterus (siehe Abschnitt 4.4), Bilirubinanstieg (siehe Abschnitt 4.4) | Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4), hepatozelluläre Nekrose (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4), Leberzellschädigung (siehe Abschnitt 4.4) | |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | Hautausschlag (siehe Abschnitt 4.4) | Arzneimittelausschlag* (siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4), Pruritus, vermehrtes Schwitzen | Toxische epidermale Nekrolyse, (siehe Abschnitt 4.4), Stevens-Johnson-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), akute generalisierte exanthematöse Pustulose (siehe Abschnitt 4.4), | Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | exfoliative Dermatitis, Angioödem, Gesichtsödem, Alopezie | |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | | Myalgie | | |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | Abgeschlagenheit, Unwohlsein, Asthenie, Fieber | | |

* einschließlich fixes Arzneimittelexanthem

Kinder und Jugendliche
Art und Häufigkeit der außer bei der Indikation Genital-Candidose in klinischen Studien an Kindern und Jugendlichen beobachteten Nebenwirkungen und Laborwertänderungen waren mit den bei Erwachsenen beschriebenen vergleichbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Symptome
Es gab Fälle von Fluconazol-Überdosierungen und gleichzeitig wurde über Halluzinationen und paranoides Verhalten berichtet.

Behandlung
Im Falle einer Überdosierung kann eine symptomatische Therapie angemessen sein (falls erforderlich mit unterstützenden Maßnahmen und einer Magenspülung).
Fluconazol wird vorwiegend im Urin ausgeschieden. Eine forcierte Diurese würde die Elimination wahrscheinlich beschleunigen. Eine 3-stündige Hämodialyse vermindert die Plasmaspiegel um etwa 50 %.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung, Triazol-Derivate
ATC-Code: J02AC01

Wirkmechanismus
Fluconazol ist ein antimykotisches Triazol-Derivat. Sein primärer Wirkmechanismus besteht in der Hemmung der Cytochrom-P450-vermittelten 14-alpha-Lanosterol-Demethylierung bei Pilzen, die ein essenzieller Schritt der Ergosterol-Biosynthese von Pilzen ist. Die Akkumulation von 14-alpha-Methyl-Sterolen korreliert mit dem nachfolgenden Ergosterol-Verlust in der Zellmembran der Pilze und könnte für die antimykotische Wirkung von Fluconazol verantwortlich sein. Es hat sich gezeigt, dass Fluconazol eine höhere Selektivität für Cytochrom-P450-Enzyme von Pilzen als für verschiedene Cytochrom-P450-Enzymsysteme bei Säugetieren hat.

Die Gabe von 50 mg Fluconazol pro Tag über einen Zeitraum von bis zu 28 Tagen hatte keinen Einfluss auf die Testosteron-Plasmakonzentrationen bei Männern oder die Steroidkonzentrationen bei Frauen im gebärfähigen Alter. 200 mg bis 400 mg Fluconazol pro Tag haben bei gesunden männlichen Probanden keinen klinisch relevanten Einfluss auf die endogenen Steroidspiegel oder eine ACTH-stimulierte Reaktion. Wechselwirkungsstudien mit Phenazon zeigen, dass die einmalige oder wiederholte Verabreichung von 50 mg Fluconazol dessen Metabolismus nicht beeinflusst.

*In-vitro*-Wirkspektrum
Fluconazol weist *in vitro* eine antimykotische Wirksamkeit gegen die klinisch am häufigsten geläufige *Candida*-Spezies auf (einschließlich *C. albicans, C. parapsilosis* und *C. tropicalis*). *C. glabrata* zeigt eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol, während *C. krusei* und *C. auris* gegen Fluconazol resistent sind. Die MHK- und epidemiologischen Cut-off-Werte (ECOFF) von Fluconazol sind für *C. guilliermondii* höher als für *C. albicans*.

Darüber hinaus ist Fluconazol *in vitro* wirksam gegen *Cryptococcus neoformans* und *Cryptococcus gattii* sowie gegen die endemischen Schimmelpilze *Blastomyces dermatiditis, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum* und *Paracoccidioides brasiliensis*.

PK/PD Zusammenhänge
In tierexperimentellen Untersuchungen zeigte sich bei experimentellen Mykosen durch *Candida*-Spezies eine Korrelation zwischen den MHK-Werten und der Wirksamkeit. In klinischen Studien wurde ein nahezu linearer Zusammenhang im Verhältnis 1:1 zwischen der AUC und der Fluconazol-Dosis beobachtet. Darüber hinaus besteht ein direkter, wenn auch unvollständiger Zusammenhang zwischen der AUC oder Dosis und einem erfolgreichen klinischen Ansprechen auf die Behandlung bei oralen Candidosen und in geringeren Maß auch bei Candidämien. Ebenso ist eine Heilungschance bei Infektionen, die durch Stämme mit einer höheren MHK für Fluconazol ausgelöst wurden, weniger wahrscheinlich.

Resistenzmechanism(en)
*Candida*-Spezies haben eine Reihe von Resistenzmechanismen gegen Azol-Antimykotika entwickelt. Pilzstämme, die einen oder mehrere dieser Resistenzmechanismen ausgebildet haben, weisen bekanntermaßen eine hohe minimale Hemmkonzentration (MHK) für Fluconazol auf, was negative Auswirkungen auf die *In-vivo*-Wirksamkeit und die klinische Wirksamkeit hat.

Bei normalerweise empfindlichen *Candida*-Spezies sind die Zielenzyme der Azole, die für die Biosynthese von Ergosterol verantwortlich sind, beteiligt an dem am häufigsten anzutreffenden Mechanismus einer Resistenzentwicklung. Resistenzen können durch Mutation, erhöhte Enzymproduktion, Arzneimittel-Efflux-Mechanismen oder die Entwicklung kompensatorischer Signalwege verursacht werden.

Es gibt Berichte von Superinfektionen mit anderen *Candida*-Spezies als *C. albicans,* die oft eine von Natur aus verminderte Empfindlichkeit (*C. glabrata*) oder Resistenz (z.B. *Candida. krusei*, *C. auris*) gegenüber Fluconazol aufweisen. Solche Infektionen können eine alternative antimykotische Therapie erforderlich machen. Bei einigen intrinsisch resistenten (*C. krusei*) oder neu auftretenden (*C. auris*) *Candida*-Spezies wurden die Resistenzmechanismen noch nicht abschließend geklärt.

EUCAST-Breakpoints
Ausgehend von einer Analyse der pharmakokinetischen/pharmakodynamischen (PK/PD) Daten sowie der Daten zur *In-vitro*-Empfindlichkeit und zum klinischen Ansprechen hat die EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) Fluconazol-Breakpoints für *Candida*-Spezies festgelegt (EUCAST Fluconazole rationale document (2020) – version 3; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, Breakpoint tables for interpretation of MICs, Version 10.0, gültig ab 04.02.2020). Diese wurden unterteilt in speziesunabhängige Breakpoints, die überwiegend auf der Basis von PK/PD-Daten bestimmt wurden und unabhängig von der MHK-Verteilung bei bestimmten Spezies sind, und speziesabhängige Breakpoints für diejenigen Erreger, die am häufigsten für Infektionen beim Menschen verantwortlich sind. Diese Breakpoints sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

| Antimykotikum | Speziesabhängige Breakpoints (S≤/R>) in mg/l | | | | | | Speziesunabhängige Breakpoints[A] S≤/R> in mg/l |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *Candida albicans* | *Candida dubliniensis* | *Candida glabrata* | *Candida krusei* | *Candida parapsilosis* | *Candida tropicalis* | |
| Fluconazol | 2/4 | 2/4 | 0.001*/ 16 | -- | 2/4 | 2/4 | 2/4 |

S = sensibel, R = resistent
A = Speziesunabhängige Breakpoints wurden überwiegend auf der Basis von PK/PD-Daten bestimmt und sind unabhängig von der MHK-Verteilung bei bestimmten Spezies. Sie gelten nur für Erreger ohne spezifische Breakpoints.
-- = Empfindlichkeitstestung nicht empfohlen, da das betreffende Antimykotikum für diese Spezies nur wenig geeignet ist.
* = Die gesamte Spezies *C. glabrata* befindet sich in der Kategorie I. Die MHK gegen *C. glabrata* sollten als resistent interpretiert werden, wenn sie über 16 mg/l liegen. Die Kategorie „empfindlich“ (≤ 0,001 mg/l) dient lediglich der Vermeidung einer fälschlichen Klassifikation von „I“-Stämmen als „S“-Stämme. I – empfindlich bei erhöhter Exposition: Ein Mikroorganismus wird als empfindlich bei erhöhter Exposition kategorisiert, wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen therapeutischen Erfolg bei erhöhter Exposition des Infektionserregers gegenüber der Substanz besteht, entweder durch Anpassung des Dosierungsschemas oder durch dessen Konzentrierung am Infektionsort.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Fluconazol nach intravenöser und oraler Verabreichung sind ähnlich.

Resorption
Fluconazol wird nach oraler Verabreichung gut resorbiert und die Plasmaspiegel (und die systemische Bioverfügbarkeit) betragen mehr als 90 % der Konzentrationen nach intravenöser Gabe. Bei oraler Einnahme wird die Resorption durch eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden bei nüchternen Patienten zwischen 0,5 und 1,5 Stunden nach der Einnahme erreicht mit einer Plasmaeliminationshalbwertszeit von ungefähr 30 Stunden. Die Plasmakonzentrationen verhalten sich dosisproportional. Nach mehrfacher 1-mal täglicher Gabe von Fluconazol werden nach 4 bis 5 Tagen Plasmaspiegel in Höhe von 90 % des Steady State erreicht. Bei Gabe einer Aufsättigungsdosis (an Tag 1) in Höhe des Doppelten der üblichen Tagesdosis können an Tag 2 Plasmaspiegel in der Größenordnung von ca. 90 % des Steady States erreicht werden.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen entspricht im Wesentlichen dem Gesamtkörperwasser. Die Plasmaproteinbindung ist niedrig (11 bis 12 %).

Fluconazol erzielt eine gute Penetration in alle untersuchten Körperflüssigkeiten. Die Fluconazol-Konzentrationen in Speichel und Sputum sind mit den Plasmakonzentrationen vergleichbar. Bei Patienten mit einer durch eine Pilzinfektion hervorgerufenen Meningitis beträgt der Fluconazol-Spiegel im Liquor ungefähr 80 % der entsprechenden Werte im Plasma.

Fluconazol erreicht im Stratum corneum, in der Epidermis/Dermis und im Schweiß hohe Konzentrationen, die über der Serumkonzentration liegen. Es akkumuliert im Stratum corneum. Unter einer Dosis von einmal täglich 50 mg betrug die Fluconazol-Konzentration nach 12 Tagen 73 µg/g und 7 Tage nach Behandlungsende immer noch 5,8 µg/g. Unter einer Dosis von 1-mal wöchentlich 150 mg betrug die Fluconazol-Konzentration im Stratum corneum am 7. Tag 23,4 µg/g und 7 Tage nach der zweiten Dosis immer noch 7,1 µg/g.

Unter einer Dosis von 1-mal wöchentlich 150 mg betrug die Fluconazol-Konzentration nach 4 Monaten in gesunden Nägeln 4,05 µg/g und in erkrankten Nägeln 1,8 µg/g. Selbst 6 Monate nach Therapieende war Fluconazol noch in Nagelproben nachweisbar.

Biotransformation
Fluconazol wird nur zu einem geringen Teil metabolisiert. Von einer radioaktiv markierten Dosis werden nur 11 % in veränderter Form im Urin ausgeschieden. Fluconazol ist ein mäßiger Inhibitor der Isoenzyme CYP2C9 und CYP3A4 (siehe Abschnitt 4.5). Fluconazol ist darüber hinaus ein starker Inhibitor des Isoenzyms CYP2C19.

Elimination
Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fluconazol beträgt etwa 30 Stunden. Die Substanz wird vorwiegend renal ausgeschieden, wobei etwa 80 % der verabreichten Dosis im Urin als unveränderter Wirkstoff auftreten. Die Fluconazol-Clearance ist proportional zur Kreatinin-Clearance. Es gibt keine Hinweise auf zirkulierende Metaboliten.

Die lange Plasmaeliminationshalbwertszeit ist die Grundlage für die Einzeldosis-Therapie bei Vaginal-Candidosen und die 1-mal tägliche bzw. 1-mal wöchentliche Dosierung bei den anderen Indikationen.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <20 ml/min) erhöht sich die Halbwertszeit von 30 auf 98 Stunden. Dementsprechend muss die Dosis reduziert werden. Fluconazol wird durch eine Hämodialyse und in geringerem Maße durch eine Peritonealdialyse eliminiert. Im Rahmen einer 3-stündigen Hämodialyse wurden etwa 50 % der Substanz aus dem Blut entfernt.

Pharmakokinetik während der Laktation
Im Rahmen einer Pharmakokinetik-Studie an zehn laktierenden Frauen, die vorübergehend oder dauerhaft aufgehört hatten, ihre Kinder zu stillen, wurden die Fluconazol-Konzentrationen im Plasma und in der Muttermilch über 48 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis von 150 mg Fluconazol untersucht. In der Muttermilch wurde eine durchschnittliche Fluconazol-Konzentration nachgewiesen, die ca. 98 % der Konzentration im Plasma der Mutter entsprach. Die mittlere Höchstkonzentration in der Muttermilch betrug 5,2 Stunden nach der Dosisgabe 2,61 mg/l. Die geschätzte tägliche Fluconazol-Dosis, die das Kind über die Muttermilch aufnimmt (eine mittlere Milchaufnahme von 150 ml/kg/Tag vorausgesetzt), beträgt auf Grundlage der mittleren Höchstkonzentration in der Milch 0,39 mg/kg/Tag; dies entspricht ca. 40 % der empfohlenen Dosis für Neugeborene (Alter < 2 Wochen) bzw. 13 % der empfohlenen Dosis für Kleinkinder bei Schleimhaut-Candidose.

Pädiatrische Bevölkerungsgruppe

In 5 Studien wurden bei 113 pädiatrischen Patienten Pharmakokinetikdaten erhoben (2 Studien mit Einmalgabe, 2 Studien mit Mehrfachgabe und 1 Studie mit Frühgeborenen). Wegen einer Änderung bei der Formulierung im Studienverlauf lassen sich die Ergebnisse einer Studie nicht interpretieren. Weitere Daten liegen aus einer Compassionate-Use-Studie vor.

Nach Verabreichung von 2 bis 8 mg/kg/Tag Fluconazol an Kinder im Alter zwischen 9 Monaten und 15 Jahren wurde eine AUC von ca. 38 µg x h/ml je 1-mg/kg-Einheit der Dosis beobachtet. Die durchschnittliche Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fluconazol bewegte sich zwischen 15 und 18 Stunden und das Verteilungsvolumen betrug nach Mehrfachgabe ca. 880 ml/kg. Nach Einmalgabe wurde eine höhere Fluconazol-Plasmaeliminationshalbwertszeit von etwa 24 Stunden beobachtet. Diese ist vergleichbar mit der Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fluconazol nach einmaliger i.v.-Gabe von 3 mg/kg an Kinder im Alter von 11 Tagen bis 11 Monaten. Das Verteilungsvolumen betrug in dieser Altersgruppe ca. 950 ml/kg.

Die Erfahrungen mit Fluconazol bei Neugeborenen beschränken sich auf Pharmakokinetikstudien bei Frühgeborenen. Bei 12 Frühgeborenen, die im Durchschnitt um die 28. Schwangerschaftswoche geboren wurden, betrug das Durchschnittsalter bei der ersten Dosis 24 Stunden (Spanne 9 bis 36 Stunden) und das mittlere Geburtsgewicht 0,9 kg (Spanne 0,75 bis 1,1 kg). 7 Patienten beendeten die Studie, in der maximal fünf intravenöse Infusionen von 6 mg/kg Fluconazol im Abstand von 72 Stunden verabreicht wurden. Die durchschnittliche Halbwertszeit (Stunden) betrug 74 (Spanne 44 bis 185) an Tag 1 und verringerte sich im Laufe der Zeit auf durchschnittlich 53 (Spanne 30 bis 131) an Tag 7 und 47 (Spanne 27 bis 68) an Tag 13. Die Fläche unter der Kurve (Mikrogramm x h/ml) betrug 271 (Spanne 73 bis 385) an Tag 1 und erhöhte sich auf durchschnittlich 490 (Spanne 292 bis 734) an Tag 7 mit anschließender Verringerung auf durchschnittlich 360 (Spanne 167 bis 566) an Tag 13. Das Verteilungsvolumen (ml/kg) betrug 1.183 (Spanne 1.070 bis 1.470) an Tag 1 und erhöhte sich im Laufe der Zeit auf durchschnittlich 1.184 (Spanne 510 bis 2.130) an Tag 7 und 1.328 (Spanne 1.040 bis 1.680) an Tag 13.

Älteren Patienten
Es wurde eine Pharmakokinetikstudie mit 22 Personen im Alter von 65 Jahren und älter durchgeführt, die orale Einzeldosen von 50 mg Fluconazol erhielten. 10 der Patienten erhielten begleitend Diuretika. Die $C_{max}$ betrug 1,54 µg/ml und wurde 1,3 Stunden nach Einnahme erreicht. Die durchschnittliche AUC lag bei 76,4 ± 20,3 µg x h/ml und die mittlere terminale Halbwertszeit bei 46,2 Stunden. Diese pharmakokinetischen Werte liegen über den analogen Parametern, die bei jungen männlichen Probanden gefunden wurden. Die Begleitmedikation mit Diuretika hatte keine signifikante Änderung von AUC oder $C_{max}$ zur Folge. Darüber hinaus waren die Kreatinin-Clearance (74 ml/min), der prozentuale Wirkstoffanteil, der unverändert im Urin wiedergefunden wurde (0 bis 24 h: 22 %), und die geschätzte renale Clearance von Fluconazol (0,124 ml/min/kg) bei älteren Menschen generell niedriger als bei jüngeren Probanden. Daher scheint die veränderte Disposition von Fluconazol bei älteren Menschen mit der häufig eingeschränkten Nierenfunktion in dieser Gruppe zusammenzuhängen.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien wurden nur unter Expositionen Auswirkungen beobachtet, die als ausreichend über der Exposition beim Menschen liegend bewertet werden. Diese Tatsache weist auf eine geringe Bedeutung für den klinischen Alltag hin.

Kanzerogenes Potenzial
Bei Mäusen und Ratten, die über 24 Monate mit oralen Dosen von 2,5 mg/kg/Tag, 5 mg/kg/Tag oder 10 mg/kg/Tag (etwa dem 2- bis 7-Fachen der empfohlenen Dosis beim Menschen) behandelt wurden, ergaben sich keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potenzial von Fluconazol. Bei männlichen Ratten kam es unter einer Behandlung mit 5 und 10 mg/kg/Tag zu einem vermehrten Auftreten von hepatozellulären Adenomen.

Mutagenes Potenzial
Fluconazol war mit oder ohne metabolische Aktivierung in Mutagenitätstests an 4 Stämmen von Salmonella Typhimurium (Ames) und im Maus-Lymphom-Test (Zelllinie L5178Y) negativ. Zytogenetische Studien in vivo (murine Knochenmarkzellen nach oraler Verabreichung von Fluconazol) und in vitro (Humanlymphozyten bei einer Fluconazol-Exposition von 1.000 µg/ml) zeigten keinen Hinweis auf Chromosomenmutationen.

Reproduktionstoxizität
Fluconazol hatte bei männlichen und weiblichen Ratten, die mit oralen Tagesdosen von 5, 10 oder 20 mg/kg oder mit parenteralen Dosen von 5, 25 oder 75 mg/kg behandelt wurden, keinen Einfluss auf die Fertilität.

Unter 5 oder 10 mg/kg zeigten sich keine Auswirkungen auf die Feten; unter 25 und 50 mg/kg und höheren Dosen wurde bei den Feten eine Zunahme anatomischer Varianten (überzählige Rippen, Erweiterung des Nierenbeckens) und eine verzögerte Ossifikation beobachtet. Unter Dosen im Bereich von 80 bis 320 mg/kg war die embryonale Sterblichkeit bei den Ratten erhöht und unter den fetalen Missbildungen wurden verkrümmte („wellenförmige“) Rippen, Gaumenspalten und eine gestörte kraniofaziale Ossifikation beobachtet.
Unter 20 mg/kg per os war das Einsetzen des Geburtsvorgangs leicht verzögert und bei 20 mg/kg und 40 mg/kg intravenös wurden bei einigen Muttertieren eine Dystokie und ein verlängerter Geburtsvorgang beobachtet. Die Störungen des Geburtsvorgangs unter diesen Dosierungen spiegelten sich in einer leicht erhöhten Zahl an Totgeburten und einer verminderten neonatalen Überlebensrate wider. Derartige Auswirkungen auf den Geburtsvorgang lassen sich durch die für diese Spezies spezifischen östrogensenkenden Eigenschaften hoher Fluconazol-Dosen erklären. Bei mit Fluconazol behandelten Frauen wurden keine derartigen hormonellen Veränderungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:
Lactose-Monohydrat,
Maisstärke,
Hochdisperses Siliciumdioxid,
Natriumdodecylsulfat,
Magnesiumstearat

Fluconazol !@ctavis 50 mg Hartkapseln
Fluconazol !@ctavis 100 mg Hartkapseln
Fluconazol !@ctavis 150 mg Hartkapseln
Kapselhülle:
Titandioxid (E 171),
Brillantblau FCF (E 133),
Gelatine.

Fluconazol !@ctavis 200 mg Hartkapseln
Kapselhülle:
Titandioxid (E 171),
Brillantblau FCF (E 133),
Azorubin (E 122),
Gelatine.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fluconazol !@ctavis 50 mg Hartkapseln
Transparente oder weiße undurchsichtige PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackung mit 1, 7, 10, 20, 28, 30, 50, 100 oder 500 Hartkapseln.

Fluconazol !@ctavis 100 mg Hartkapseln
Transparente oder weiße undurchsichtige PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackung mit 7, 10, 28, 30, 50 (1 x 50), 60 oder 100 Hartkapseln.

Fluconazol !@ctavis 150 mg Hartkapseln
Transparente oder weiße undurchsichtige PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackung mit 1, 2, 4 oder 12 Hartkapseln.

Fluconazol !@ctavis 200 mg Hartkapseln
Transparente oder weiße undurchsichtige PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackung mit 1, 4, 7, 10, 12, 20, 30, 50 oder 100 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Der Wirkstoff Fluconazol kommt häufig in Oberflächengewässern vor.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjördur
Island

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

Fluconazol !@ctavis 50 mg Hartkapseln: Z.Nr.: 141782

Fluconazol !@ctavis 100 mg Hartkapseln: Z.Nr.: 141783

Fluconazol !@ctavis 150 mg Hartkapseln: Z.Nr.: 141784

Fluconazol !@ctavis 200 mg Hartkapseln: Z.Nr.: 141785

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04.08.2023

## 10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

## REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.